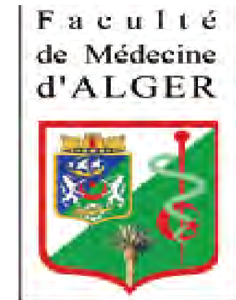


2eme ANNEE MEDECINE
BIOCHIMIE CLINIQUE

Dr RAAF (nraaf@yahoo.fr)

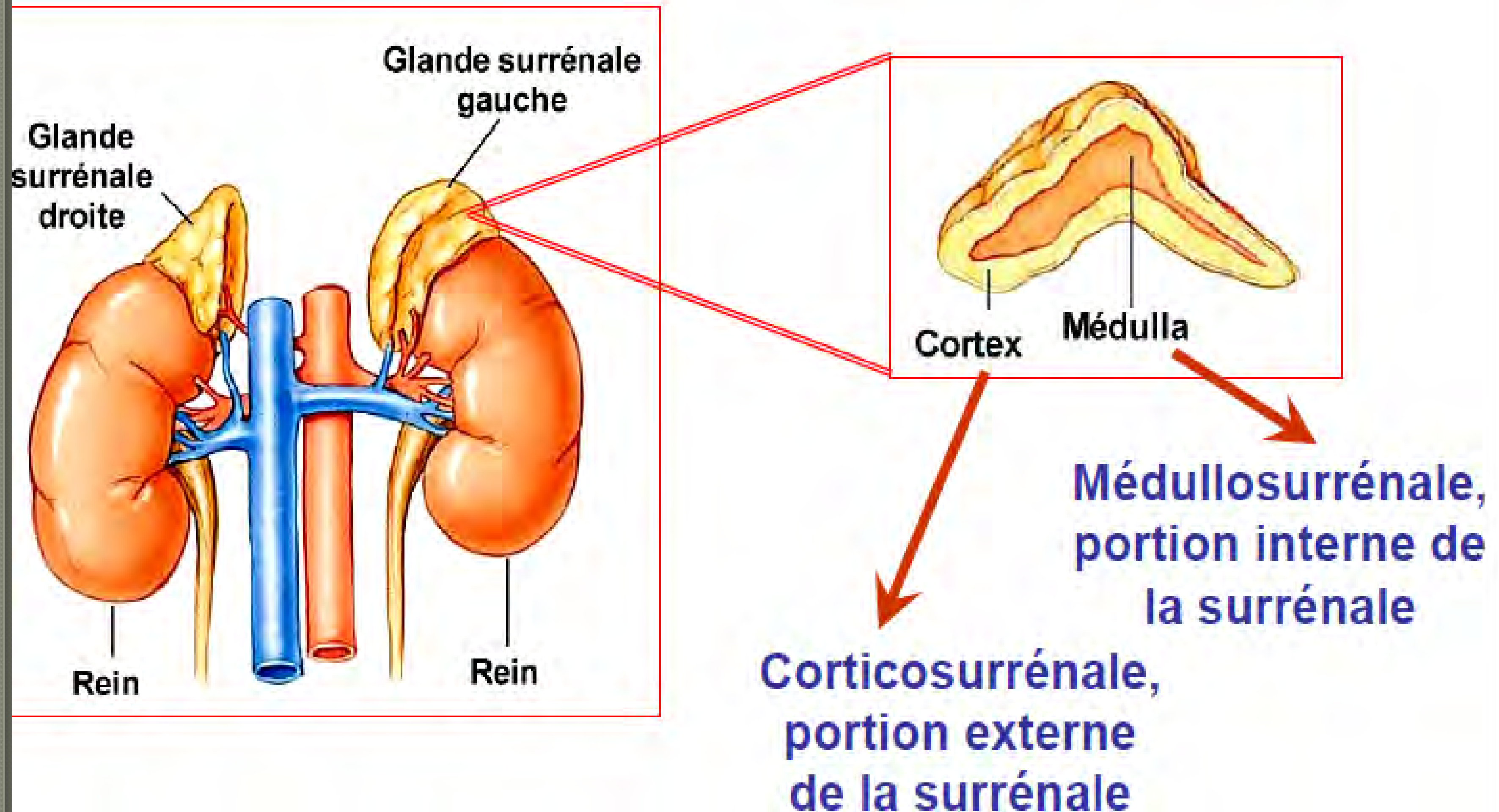


Faculté de Médecine d'Alger ZIANIA Mai 2016

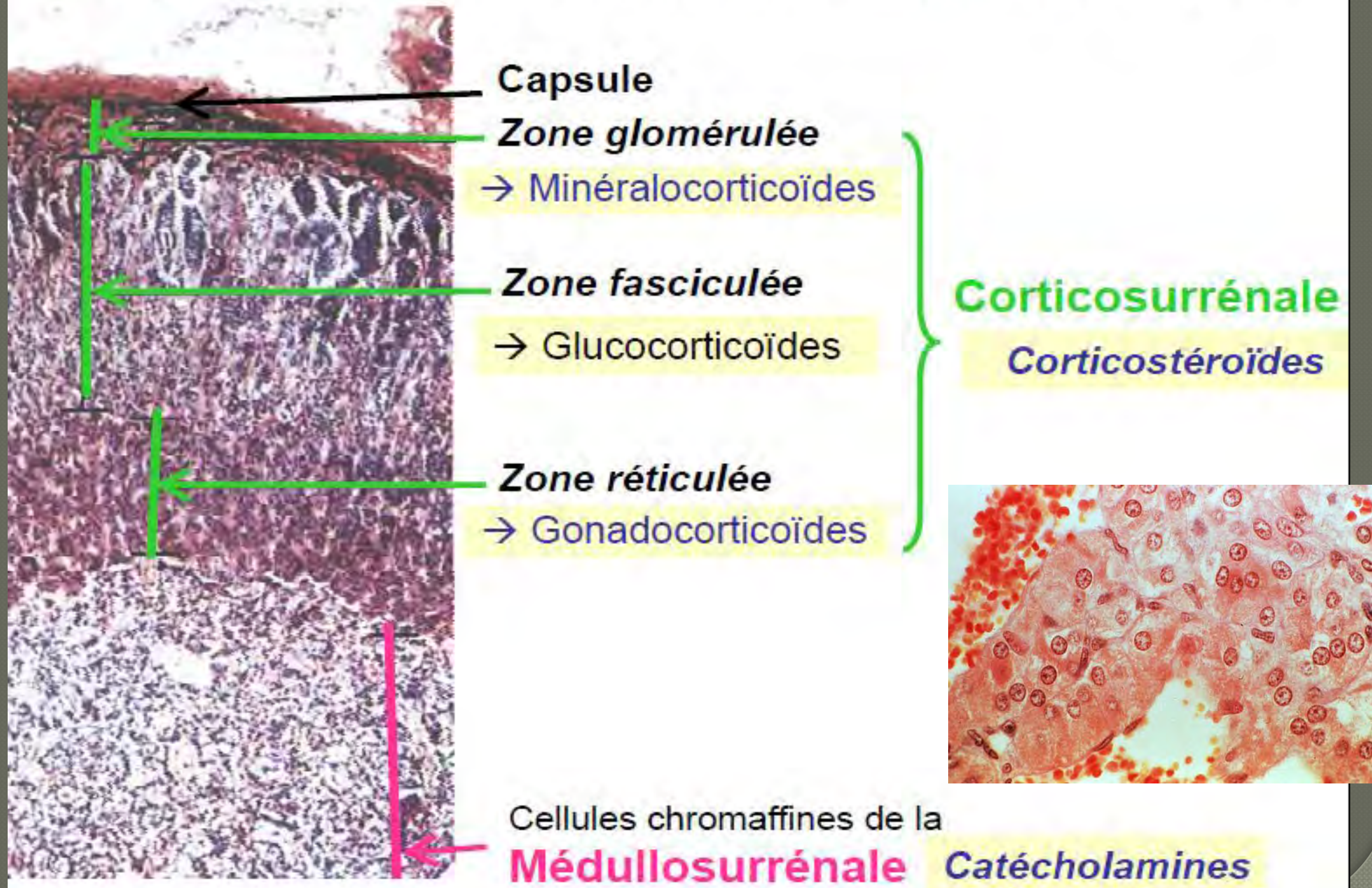
HORMONES DE LA MEDULLOSURRENALE: LES CATECHOLAMINES



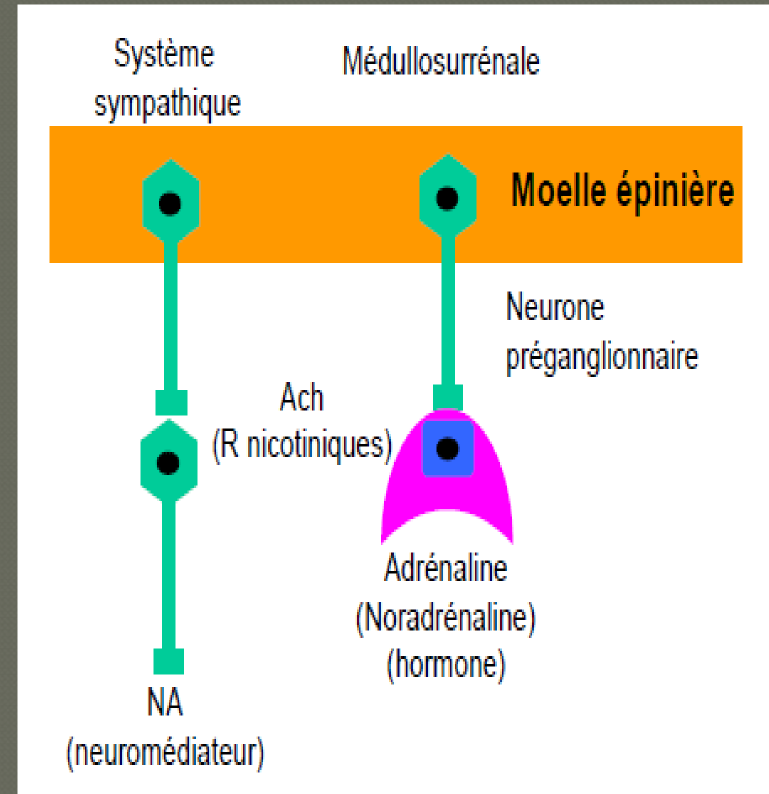
Chaque glande surrénale comprend deux portions dont l'origine, les types de cellules et les fonctions diffèrent :



Sur le plan histologique:



- La MS appartient au système sympathique.
- Elle est assimilée à un pseudo ganglion sympathique : les neurones post ganglionnaires se sont différenciés en cellules endocrines chromaffines.

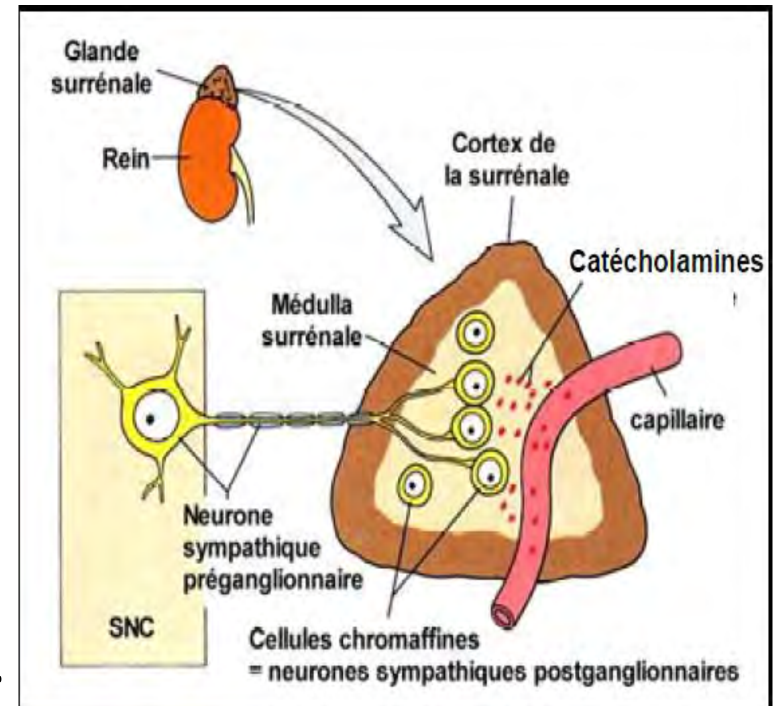


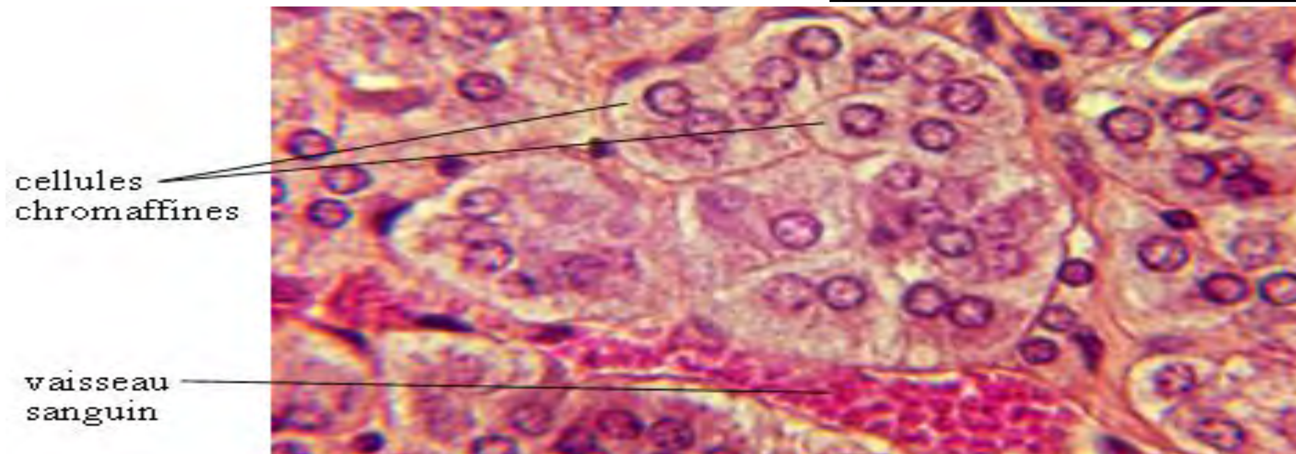
La médullosurrénale est constituée de **cellules chromaffines**, cellules caractérisées par la présence de vésicules à corps dense, qui stockent **les catécholamines** :

l'adrénaline (80%), la noradrénaline (16%), la dopamine (4%).

La médullosurrénale

- la cellule chromaffine fonctionne comme une cellule neuroendocrine.
- Les cellules chromaffines sont caractérisées par la présence de vésicules à corps dense, qui stockent des hormones appelées les catécholamines.
- Ces hormones sont libérées en réponse à des stimulations nerveuses.





LES TROIS CATECHOLAMINES

- L' **adrénaline** est l' **hormone** sécrétée par la médullosurrénale.
- La **noradrénaline** est à la fois **le neuromédiateur** des neurones orthosympathiques et **une hormone** qui accompagne l'adrénaline dans la sécrétion médullosurrénalienne.
- La **dopamine** est **le précurseur** de la noradrénaline et de l'adrénaline.

La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 1 minute.

Les Catécholamines (CA)

- Adrénaline (epinephrine): 80% des secrétions de la médullosurrénalienne (hormone +++).
- Noradrénaline (norepinephrine): 16% des secrétions: Neurotransmetteur
- Dopamine 4% = Précurseur et Neurotransmetteur

- Remarques: Au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, on trouve uniquement de la noradrénaline (N-ohne-radical= Azote sans radical).

- La médullosurrénale synthétise et sécrète aussi un grand nombre de neuropeptides: les peptides dérivés de la chromogranine A.

la noradrénaline, un neurotransmetteur impliqué dans le sommeil, l'éveil, l'attention, les comportements alimentaires, également une hormone de stress;

l'adrénaline, une hormone de stress mais aussi neurotransmetteur présent en petites quantités dans le cerveau;

la dopamine, un neurotransmetteur impliqué dans les processus de motivation, de récompense, d'addiction, de renforcement comportemental et de coordination des mouvements du corps

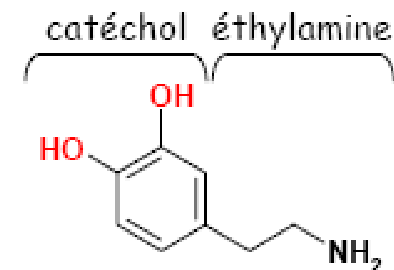
Adrénaline: indications

- Arrêt cardiaque
- Choc anaphylactique
- Crise d'asthme sévère

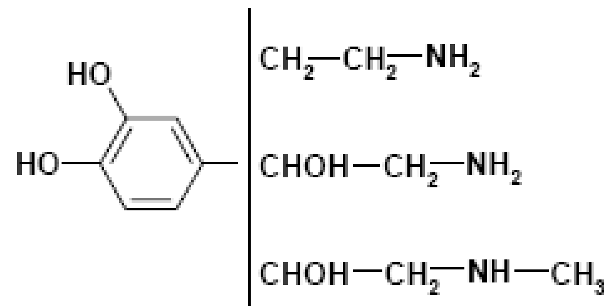


Catécholamines
structure

- Structure
  - Dérivés 3,4-dihydroxy phényléthylamine
  (noyau catéchol + chaîne éthylamine)



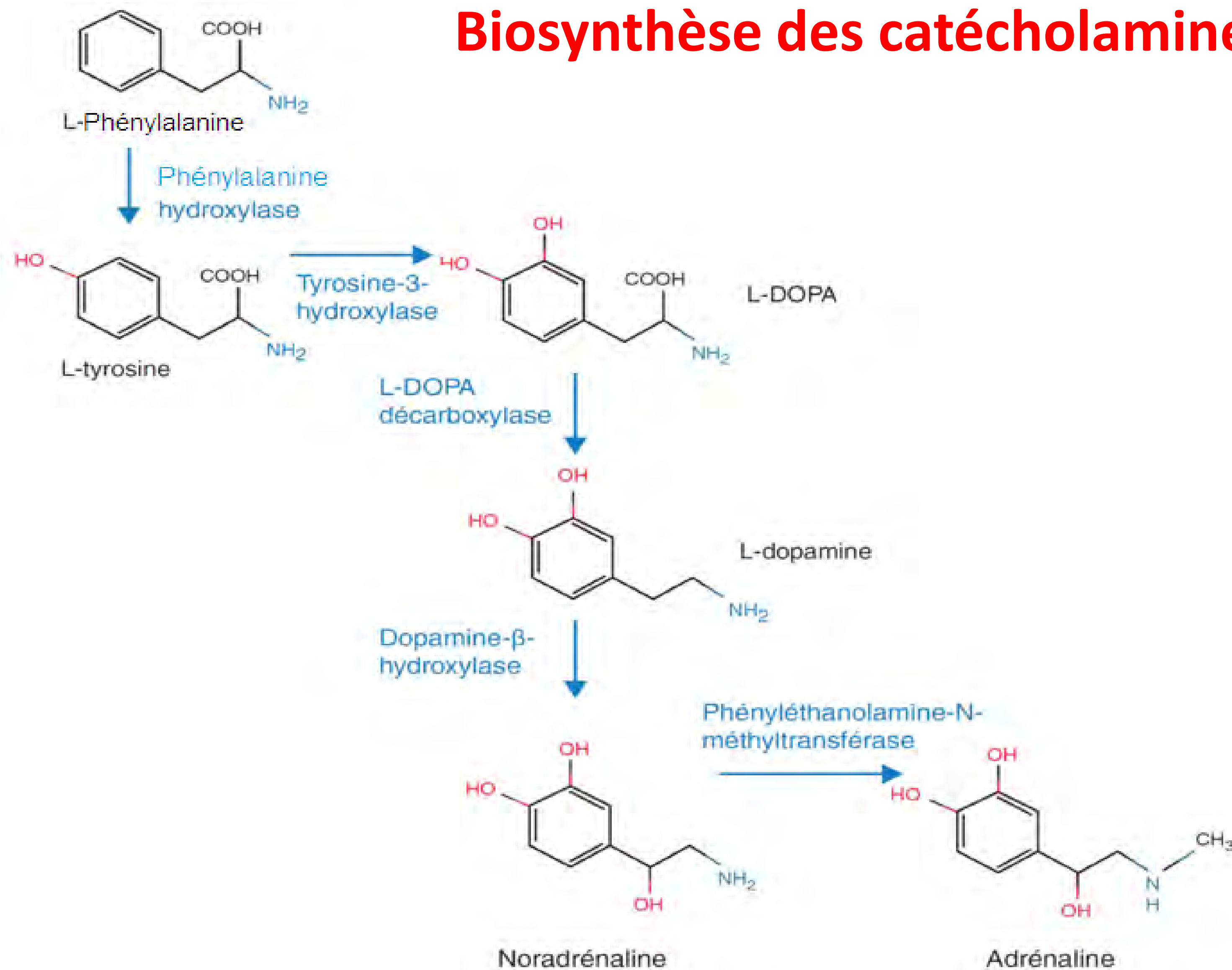
- Au nombre de 3
  - Dopamine
  - Noradrénaline
  - Adrénaline



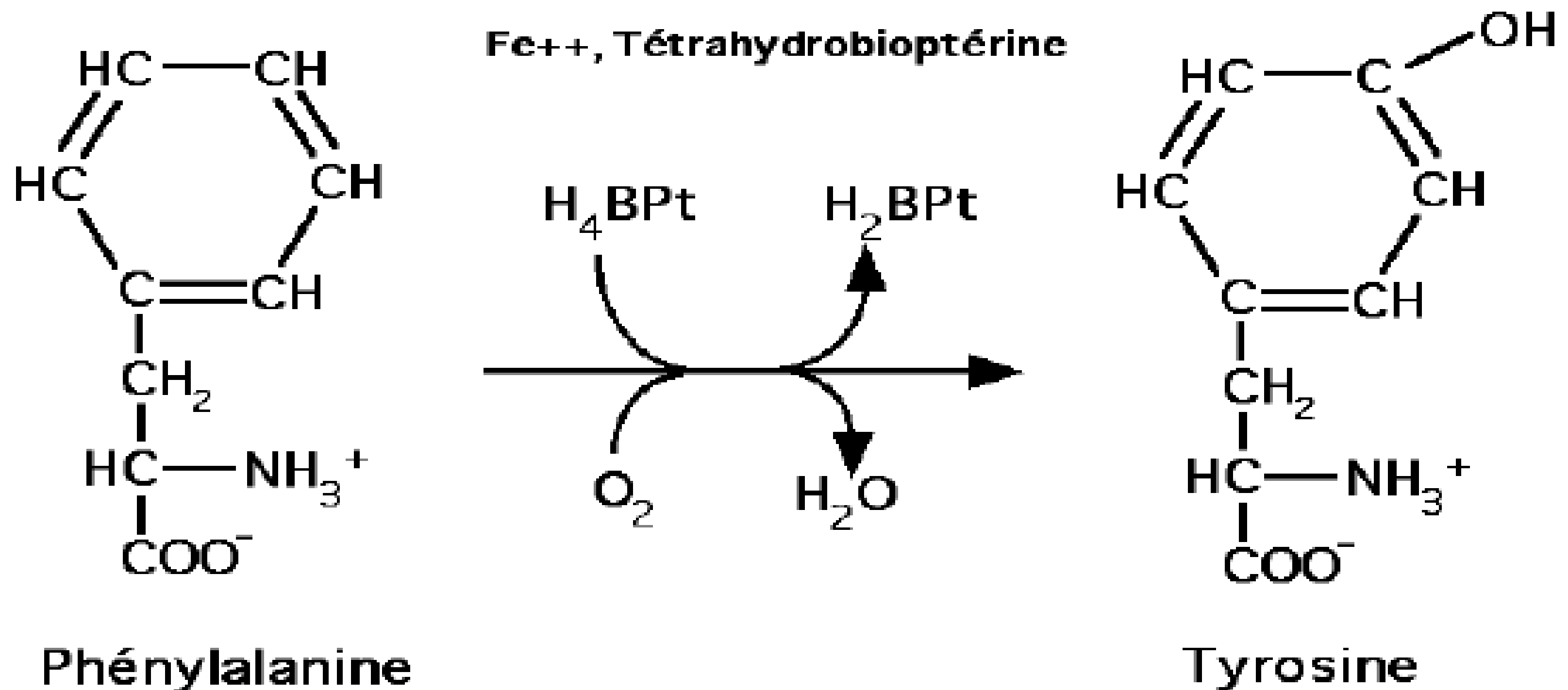
- Distribution tissulaire

Glande médullosurrénale	Fibres postsynaptiques sympathiques	Cerveau
organe le plus riche en catécholamines **Ad >> norAd**	tissus à innervation sympathique (cœur, vx) peuvent, en outre, fixer les catécholamines circulantes **norAd uniquement**	système extrapyramidal **norAd, Dopamine >> Ad**

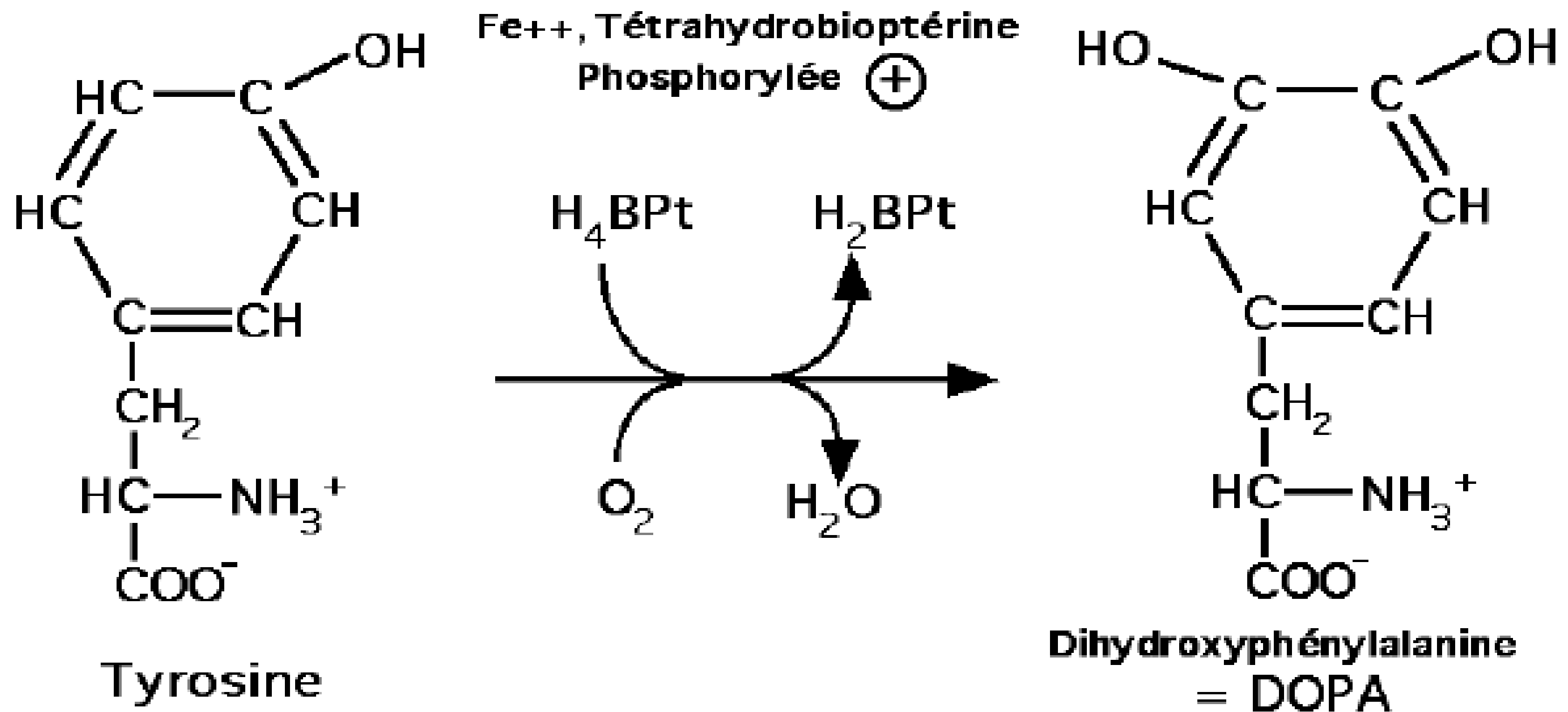
Biosynthèse des catécholamines



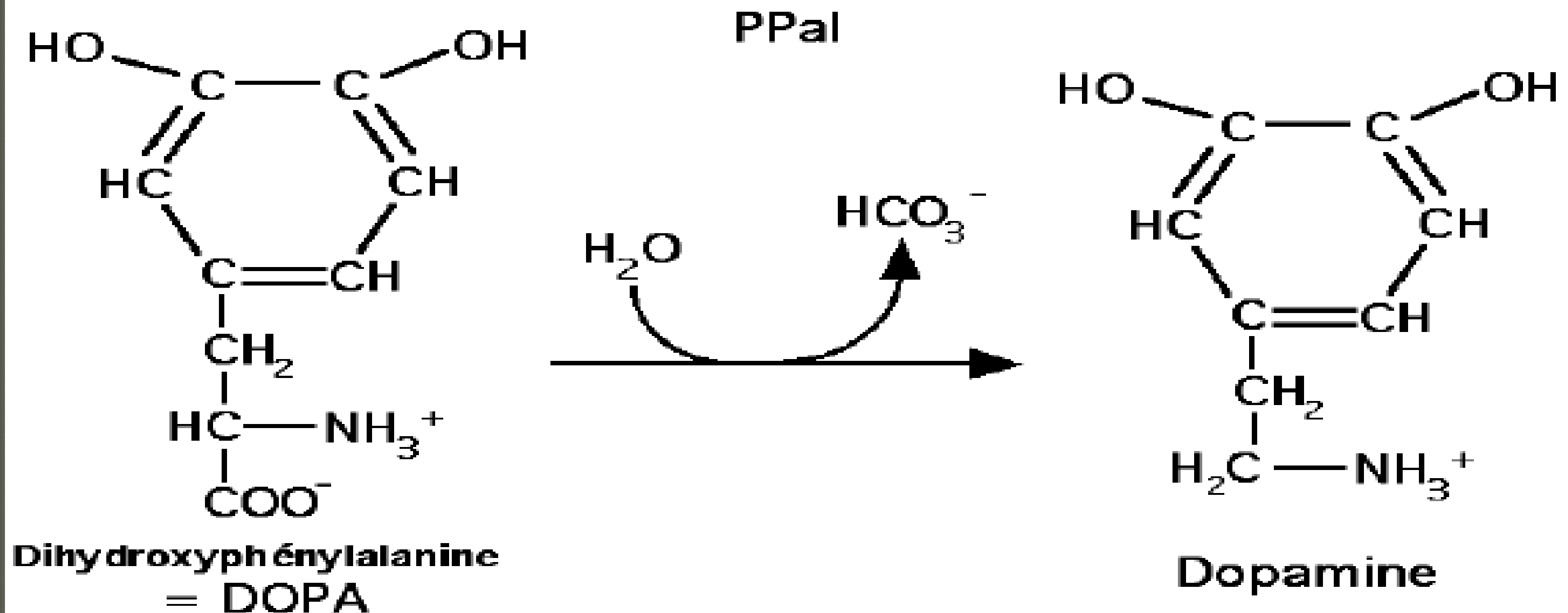
Biosynthèse s'effectue à partir de la Tyrosine d'origine exogène ou formée à partir de Phénylalanine



- Le déficit en phénylalanine hydroxylase est responsable de la phénylcétonurie ou PCU.

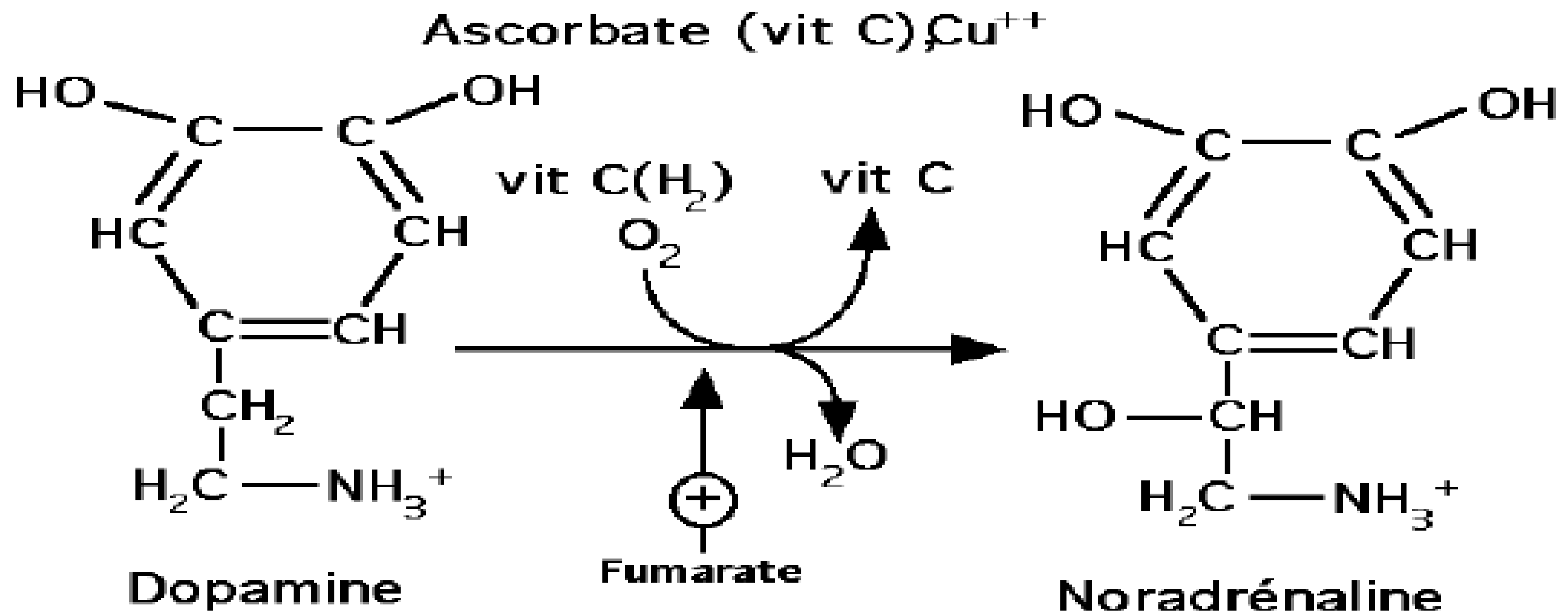


-Étape régulée : étape limitante de la synthèse des catécholamines



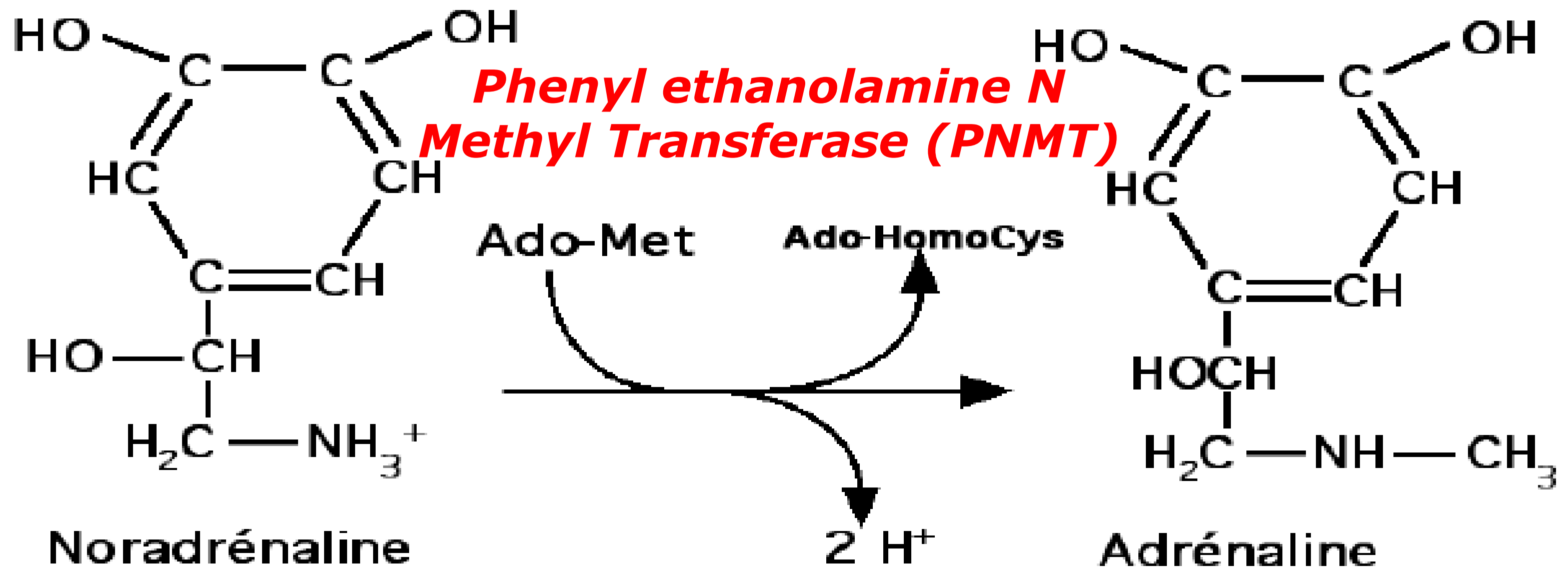
- La DOPA décarboxylase est une décarboxylase à phosphate de pyridoxal (vit B6).

- La dopamine est un neurotransmetteur pour les neurones dopaminergiques.



-La dopamine β-hydroxylase est une autre mono-oxygénase qui catalyse l'oxydation du carbone β de la chaîne latérale des CA

- Le produit est la noradrénaline neurotransmetteur des neurones noradrénergiques du SNC et des neurones post-ganglionnaires du système orthosympathique.



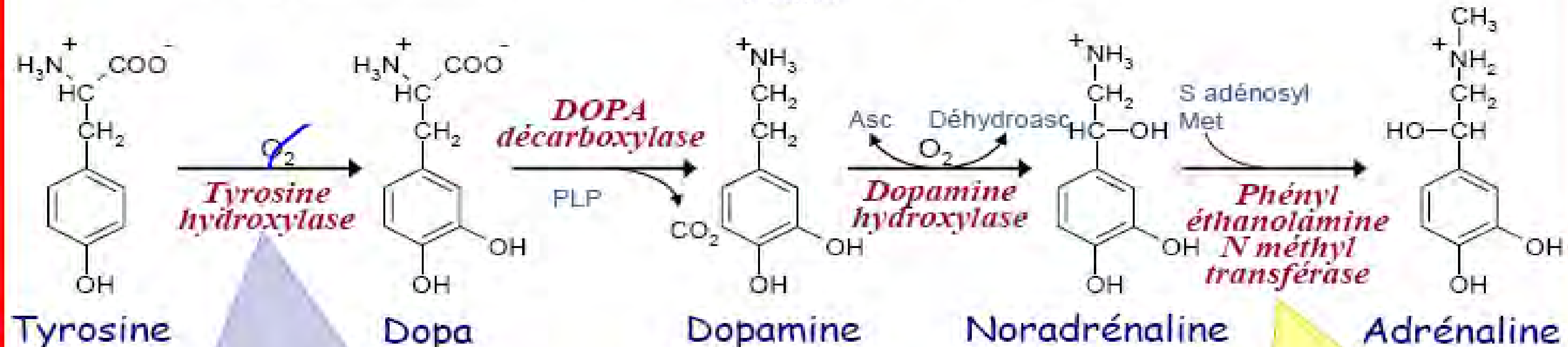
*-La noradrénaline N-méthyl transférase **(PNMT)** catalyse le transfert du radical méthyl de la S-adénosyl- méthionine , coenzyme transporteur de radicaux méthyles, sur la fonction amine primaire de la noradrénaline.*

-la PNMT n'étant exprimée que dans la médullosurrénale, l'adrénaline est une hormone spécifiquement médullosurrénalienne (Étape spécifique).

Biosynthèse des catécholamines

RÉGULATION

- Etapes
  - phénylalanine → tyrosine $\xrightarrow{TH}$ dihydrophénylalanine (DOPA) → dopamine → noradrénaline → adrénaline.
    PNMT

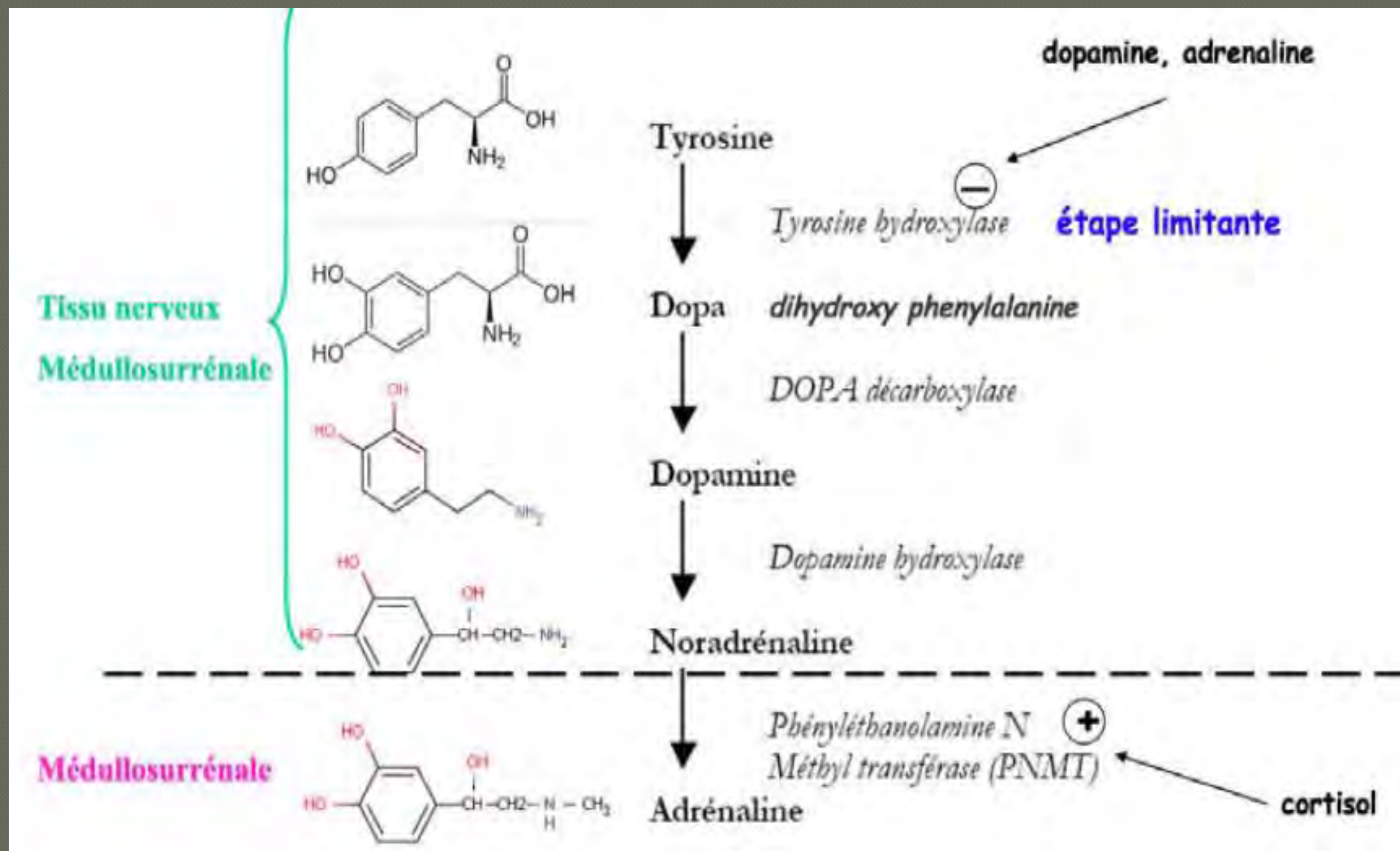


Phosphorylation ++

Etape régulée : **Étape limitante**
Interconversion enz. actif ↔ enz. inactif
- activité ↑ par influx nerveux (phosphorylation dépendante de l'AMPc, de Ca^{2+} ou du DAG
- activité ↓ par DOPA et norAd → rétro contrôle

Etape spécifique
- des cellules chromaffines (médullo surrénale)
- de certains neurones (SNC, rétine)
Activité contrôlée par cortisol

La phosphorylation de la tyrosine hydroxylase ↗ son affinité pour son CoenZ.
Le cortisol stimule la synthèse de l'Adrénaline (facilitation de la synthèse de PNMT) et inhibe leur dégradation par l'enzyme COMT.

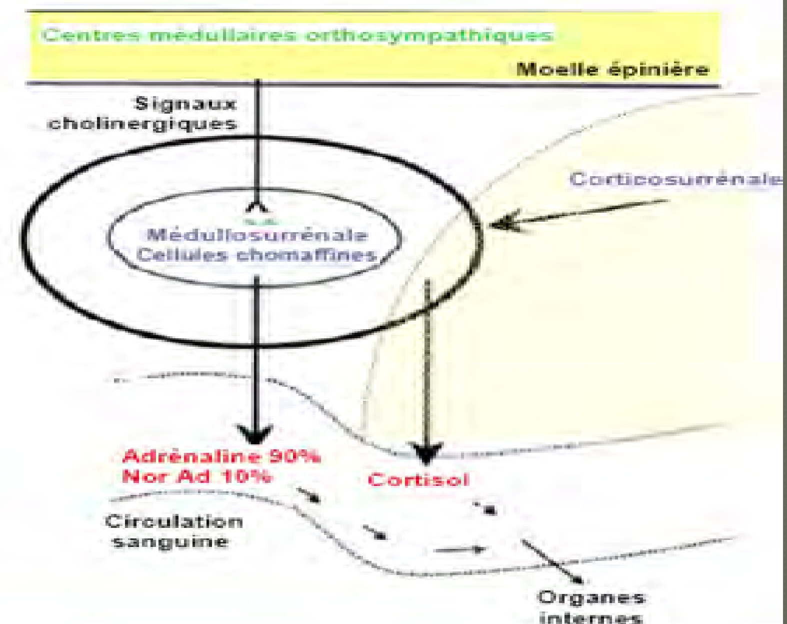

dopamine, adrenaline
Tyrosine
Tyrosine hydroxylase
étape limitante
Tissu nerveux
Médullosurrénale
Dopa
dihydroxy phenylalanine
DOPA décarboxylase
Dopamine
Dopamine hydroxylase
Noradrénaline
Phényléthanolamine N
Méthyl transférase (PNMT)
Médullosurrénale
Adrénaline
cortisol

Régulation de la synthèse et de la sécrétion de la MS

hormonale : le cortisol active la biosynthèse de la PNMT,
nerveuse : stimulation de la sécrétion par voie nerveuse (nerfs splanchniques) à la suite de :hypoglycémie, exercice musculaire, hypothermie, stress → augmentation de la synthèse des trois enzymes de la voie de biosynthèse : tyrosine hydroxylase, dopamine β hydroxylase, PNMT

Sécrétion par médullosurrénale

- Sécrétion basale
- Contrôle par SNC bouffées sécrétoires déclenchées par :
  - Travail physique
  - Froid
  - Hypoxie
  - Émotions (stress)
  - Douleur
  - HypoTA
- 90% Ad et 10 % norAd
- 10-15 mg/jour



Stockage des catécholamines

- Le stockage des catécholamines est assuré par des vésicules spécifiques contenues dans les neurones et les cellules chromaffines de la médullosurrénale.
- Dans la MS = 80 % des catécholamines stockées par les granules chromaffines sont représentées par l'adrénaline.
- A l'inverse, les vésicules synaptiques des neurones noradrénergiques périphériques et centraux stockent principalement la noradrénaline qui est le neuromédiateur.
- La libération dans les deux cas s'effectue par exocytose sous l'effet de l'influx nerveux émanant des neurones préganglionnaires.

Les catécholamines circulantes

- Les concentrations plasmatiques des CA sont **variables** et dépendent de l'état physiologique de l'individu.
- Une partie des CA est liée aux protéines. Une autre partie est libre.
- La NA est 5 à 10 fois plus élevée que l'adrénaline dans le sang: la NA provient principalement des terminaisons sympathiques.
- Il existe une adrénalinémie physiologique basale de 2-3 mg/j. dont l'origine est due à l'activité de la médullosurrénale.
- La demi-vie plasmatique est très courte de l'ordre de quelques secondes (02 mns).

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES CATÉCHOLAMINES

- Les CA libérées par la médullosurrénale ont pratiquement les mêmes effets que la stimulation du SN sympathique.
- Les CA agissent sur des récepteurs adrénergiques.
- Sur la base de critères pharmacologiques, on les subdivisent en 2 types alpha et bêta, eux-mêmes subdivisés en $\alpha 1$ et $\alpha 2$, et en $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$.
- Le système sympathique et la MS sont actifs en continu et donne donc un tonus sympathique. La sécrétion basale de la MS est grandement responsable du tonus sympathique.

5 types de récepteurs :

Les récepteurs β_1: tissu cardiaque





Les récepteurs β_2 : CML, vaisseaux, bronches

Les récepteurs α_1: vasculaire



Les récepteurs α_2



Les récepteurs dopaminergiques δ : rénal, mésentérique, cérébral



Les récepteurs :

- Présence de récepteurs adrénergiques au niveau des organes cibles.
- Spécificité des récepteurs ; d'organes et d'hormones.

Type de récepteur	Localisation	Effet
Bêta 1	- Cœur ; tissu adipeux	- Augmente la force +fréquence cardiaques - lipolyse
Bêta 2	- Reins ; bronches ; foie ; vaisseaux sanguins du cœur et des muscles squelettiques et autres organes cibles du sympathique	- Sécrétion de rénine ; glycogénolyse - relâchement des muscles lisses dans les vaisseaux ; l'intestin ; bronches ; tractus urinaire et myomètre
Alpha1	- vaisseaux sanguins desservant les muqueuses ; la peau ; reins ; viscères à l'exception du coeur	- Vasoconstriction des vaisseaux sanguins et contraction des sphincters des viscères
Alpha 2	- Membranes des terminaisons axonales adrénergiques	- Inhibition de libération de noradrénaline par les terminaisons adrénergiques

Principaux effets physiologiques

- Hormone de réponse au stress, l'adrénaline interviens dans :
  - — activation de la glycogénolyse
  - — inhibition de la glycogénogénèse
  - — activation de la gluconéogenèse (action antagoniste de celle de l'insuline)
  - — activation de la lipolyse (lipase hormono-sensible)
  - — inhibition de la lipogenèse.

- L'adrénaline est aussi sympathomimétique :
  - elle accélère le coeur (effet inotrope positif), ce qui augmente le débit d'Oxygène pour la chaîne respiratoire mitochondriale.

Effets sur les métabolismes

- L'adrénaline et le système nerveux sympathiques ont des effets métaboliques importants produisant:
  - une hyperglycémie,
  - une hyperlactacidémie,
  - une hyperlipidémie
  - une augmentation de la consommation d'oxygène.
- L'effet global est de stimuler la dégradation des substrats, l'utilisation des substrats en périphérie.

Effets sur la sécrétion hormonale

Les CA régulent la sécrétion d'un certain nombre d'hormones:

- Augmentation de la sécrétion de rénine (appareil juxta glomérulaire)
- La stimulation des nerfs splanchniques diminue la sécrétion d'insuline en réponse à la stimulation par le glucose et augmente de façon simultanée la sécrétion de glucagon .
- Les hormones thyroïdiennes potentialisent l'action des catécholamines au niveau du cœur et vaisseaux et au niveau du tissu adipeux

CATABOLISME DES CATECHOLAMINES

Deux enzymes principales :

- La COMT (catéchol-O-méthyltransférase) transforme les catécholamines en méthoxyamines : normétadrénaline (NMN) et métadrénaline (MN).
- La MAO (mono-aminoxydase) désamine les catécholamines et méthoxyamines en VMA (acide vanilmandélique) .

*La COMT **est plus spécifique des catécholamines**.*

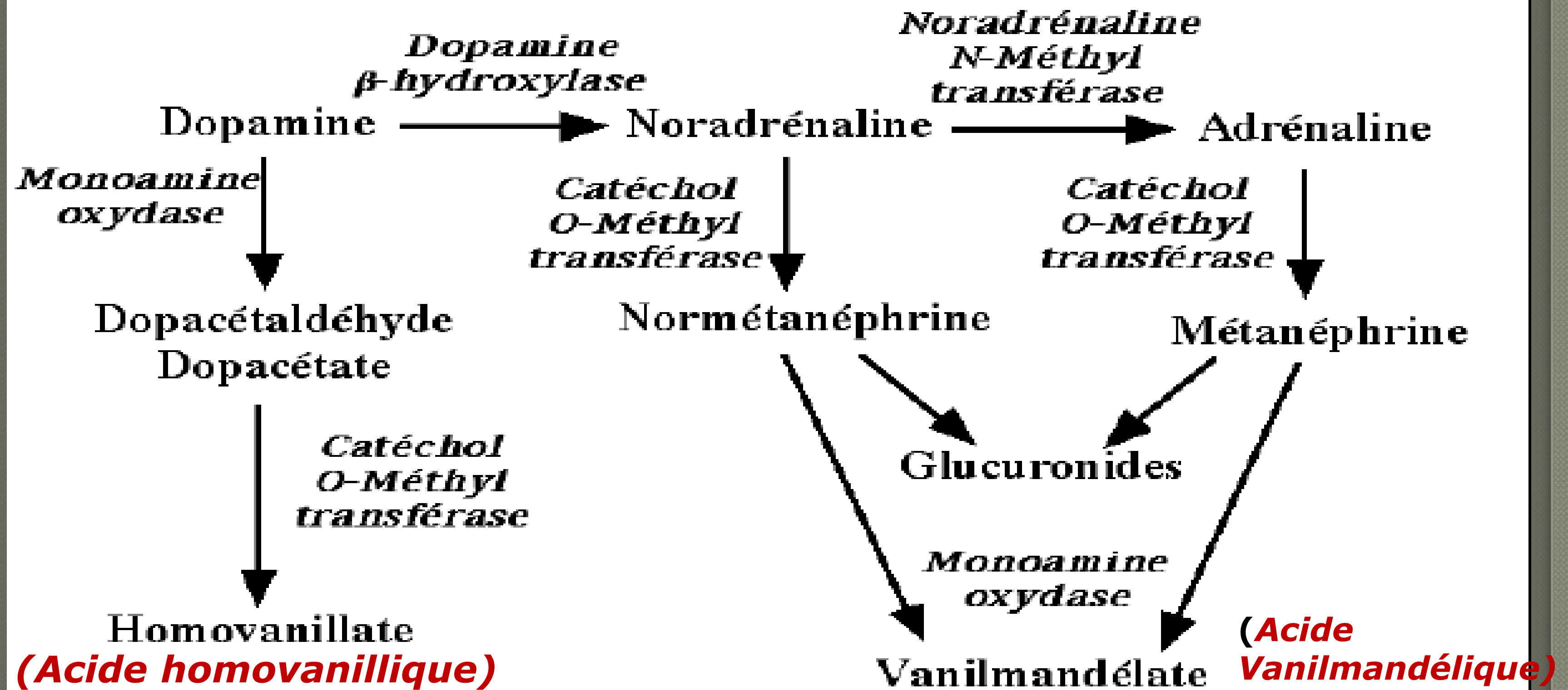
Les enzymes de dégradation

- La MAO est une Enzyme (flavoprotéine à FAD) de la membrane externe des mitochondries, liée à une chaîne respiratoire (cytochrome, peroxydase).
  - Il existe deux formes de monoamine oxydase (MAO) :
    - la MAO-A, digestive, qui oxyde les amines au cours de la digestion, pour éviter l'action pharmacologique d'amines contenues dans les aliments.
    - la MAO-B, cérébrale, qui oxyde les amines biologiques de notre métabolisme.

  NB Les inhibiteurs des MAO sont employés comme antidépresseurs

- 2. La COMT est la deuxième enzyme qui participe à l'inactivation des catécholamines:
  - Elle agit avant ou après la MAO pour aboutir aux composés urinaires inactifs.
  - Elle peut aussi agir sur l'hormone et conduit à des produits méthylés inactifs : métanéphrine et normétanéphrine.

Catabolisme des catécholamines

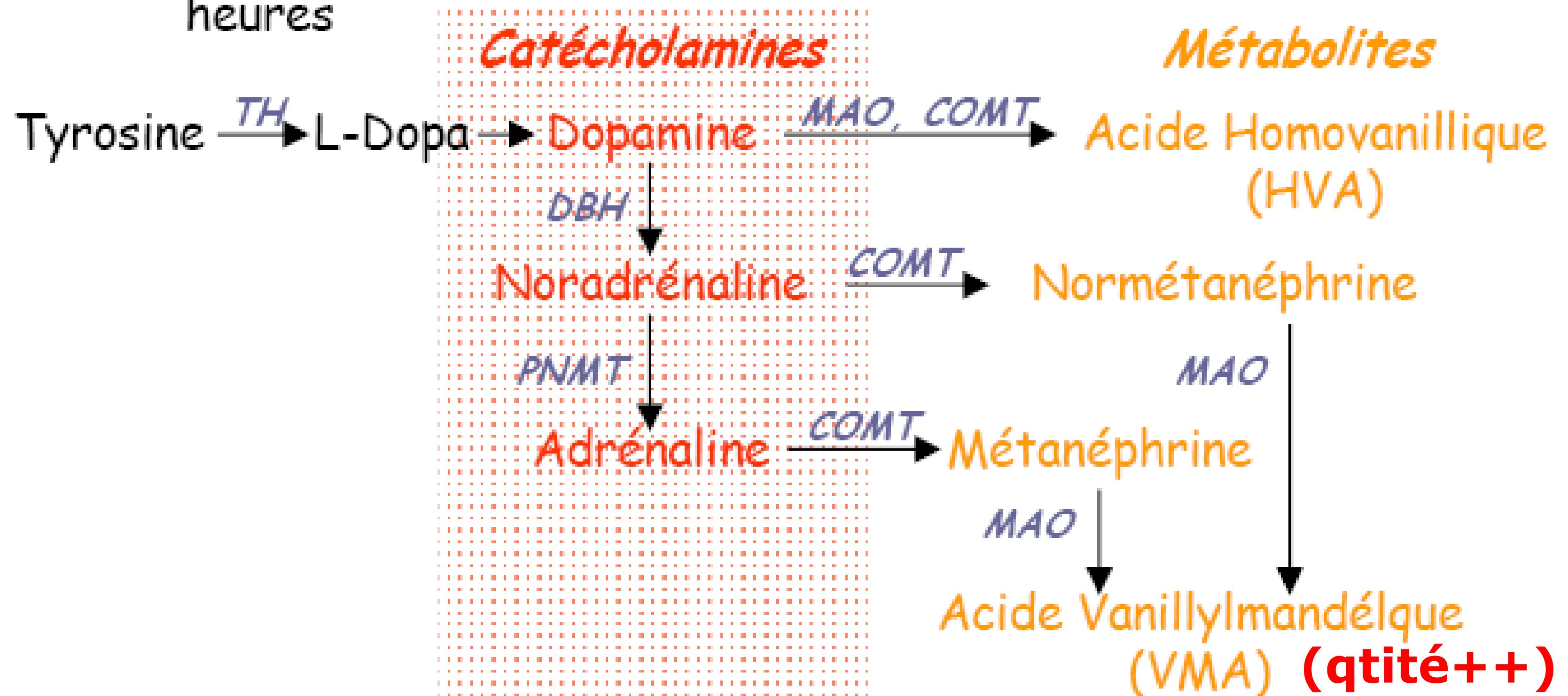


- *Les composés éliminés dans les urines sont :*

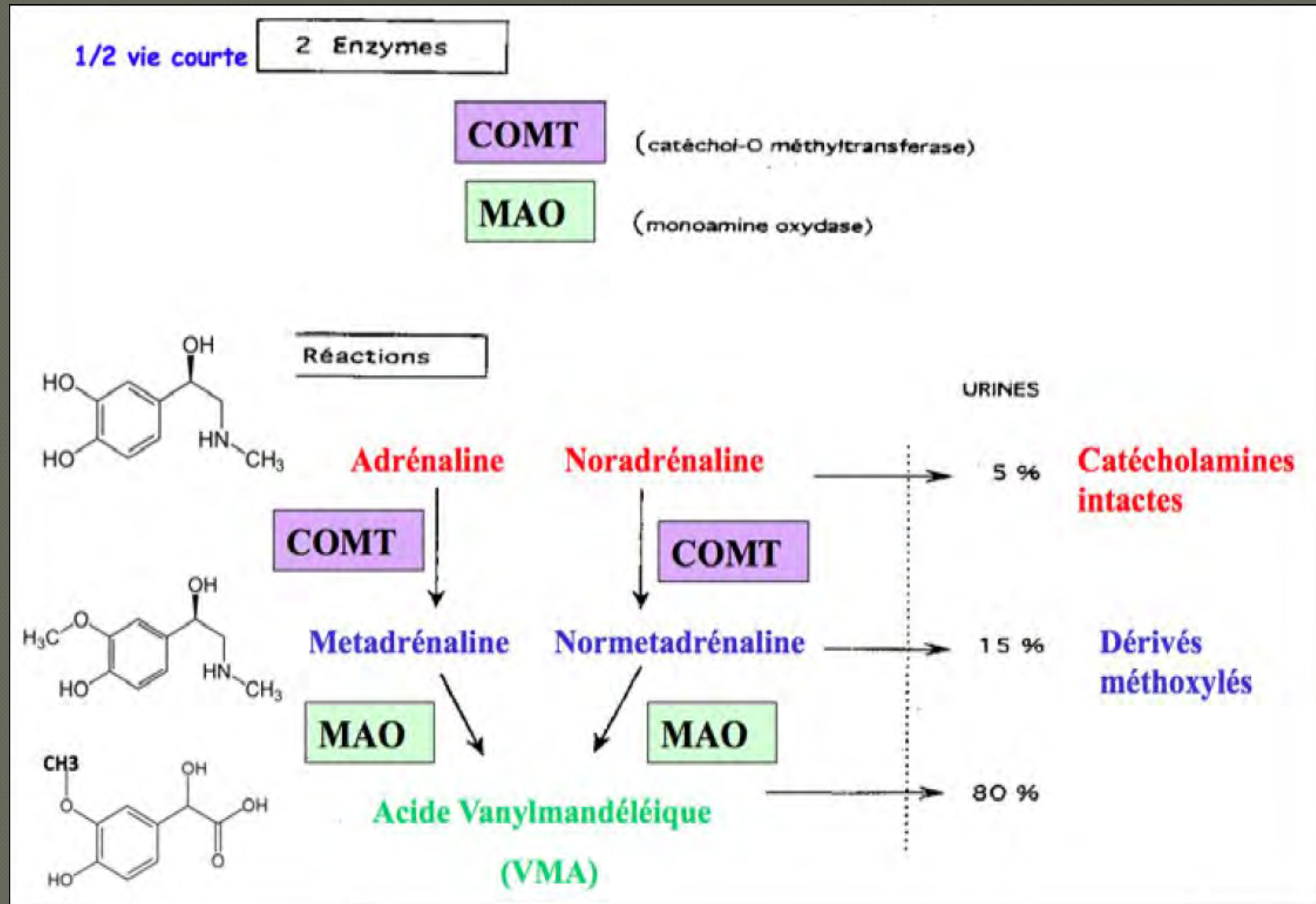
- *les **métanéphrines** conjuguées à l'acide glucuronique*
- ***Acide vanilmandélique (VMA)***
- ***Acide homovanillique (HVA)***

Conséquence : exploration biologique

- Métabolites urinaires
  - reflet intégré de la sécrétion de la médullo surrénale par 24 heures



Catabolisme des catécholamines



Exploration biochimique du métabolisme des catécholamines

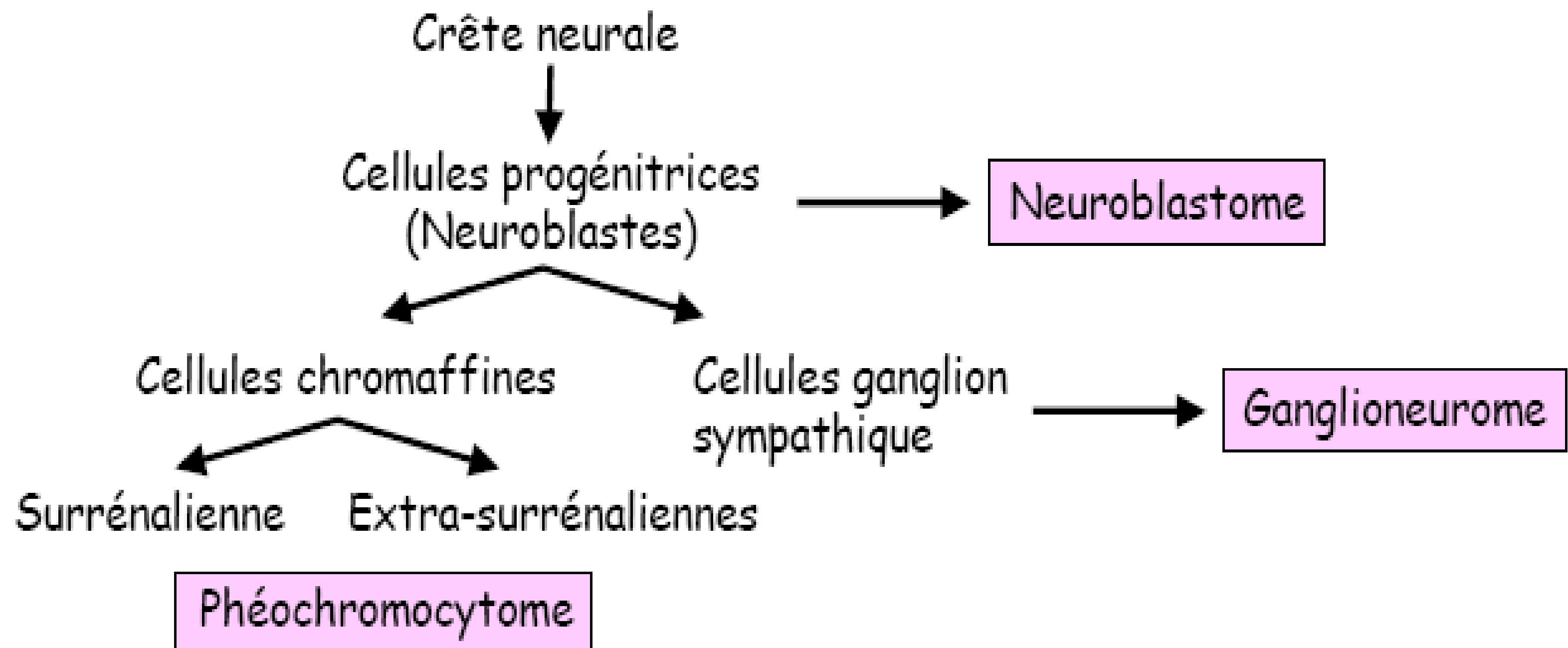
Les deux indications majeures de l'exploration biochimique du métabolisme des catécholamines sont

- le dépistage et la surveillance des tumeurs neuro-endocriniennes (phéochromocytome et neuroblastome).

Physiopathologie

Essentiellement excès de sécrétion de catécholamines

- Tumeur : phéochromocytome, neuroblastome



PHEOCHROMOCYTOMES

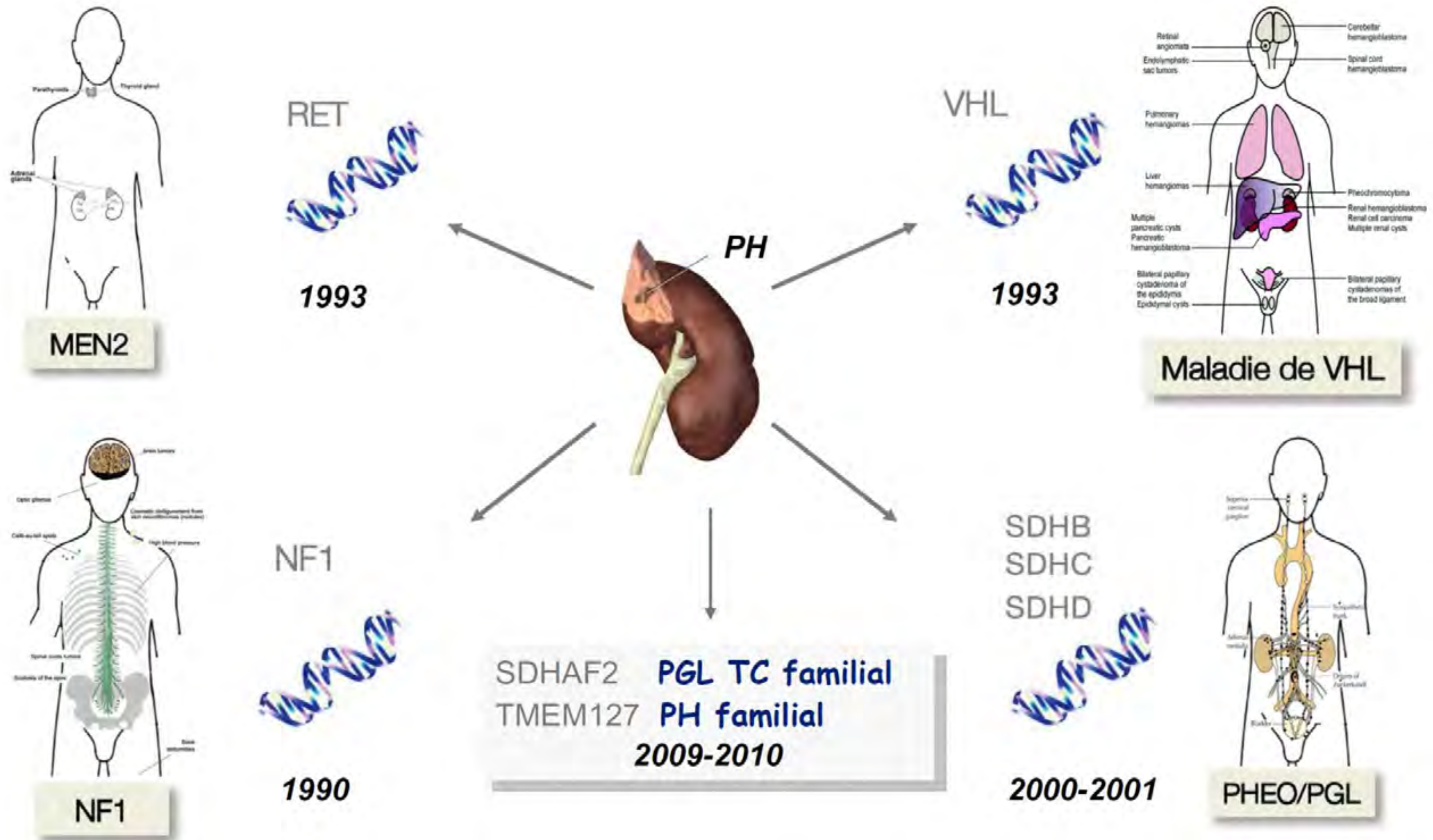
- Tumeurs développées à partir des cellules chromaffines et capables de sécréter **les catécholamines.**
- 90 % de ces tumeurs sont bénignes, 10 % sont malignes (phéochromoblastomes).
- Cliniquement elles s'acompagnent fréquemment **d'hypertension artérielle** (permanente ou paroxystique).

La présence de la triade : **céphalées, sueurs, tachycardie** chez un hypertendu oriente le diagnostic.(diagn. biol. indispensable)

L'incidence est d'environ 0.1% des patients hypertendus.

souvent héréditaires et peuvent être associés à d'autres tumeurs neuroendocrines telles que le cancer médullaire de la thyroïde et la néoplasie endocrinienne multiple

Dépistage génétique



- Environ 25-30% des cas sont Familiaux et/ou l'expression d'une Maladie Génétique
- Devant tout phéochromocytome, penser à une forme familiale.

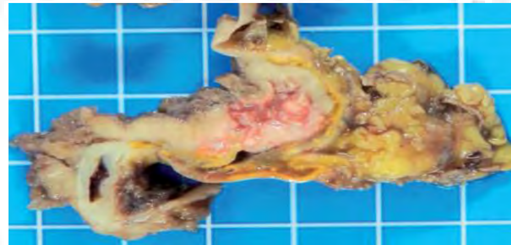
Symptomatologie du Phéochromocytome

	HTA paroxystique	HTA persistante
Migraines sévères	92 %	72%
Sudation excessive	65 %	69 %
Palpitations/ tachycardie	73 %	51 %
Anxiété	60 %	28 %



Symptomes dus à l'excès de catécholamines produites par la tumeur

Phéochromocytomes





2% sus-diaphragmatique

98% sous-diaphragmatique

- Localisation
  - de la base du crâne jusqu'à l'épididyme
    - 90% localisation médullosurrénalienne
    - 10% localisation extrasurrénalienne **_Paragangliome_**
      - organe de Zuckerkandl en avant de la bifurcation aortique
      - vessie et chaînes ganglionnaires para-aortique
      - médiastin postérieur pour les localisations sus-diaphragmatiques
- Sécrétions
  - autonomes mais discontinues
  - dans l'ordre de fréquence : noradrénaline, adrénaline, dopamine
- Conséquences
  - stimulation continue des récepteurs → désensibilisation des récepteurs expliquant des élévations +++ des catécholamines sans HTA

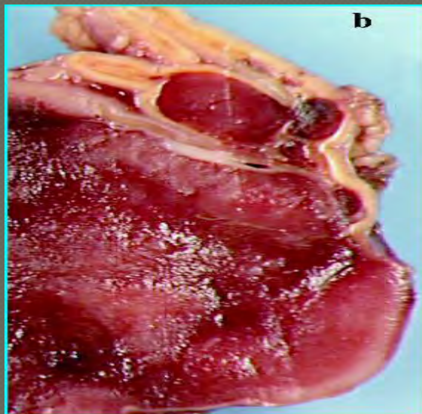
- **Un phéochromocytome** peut être suspecté à partir d'une élévation supérieure à 4 nmol/l de nor-adrénaline et 2 nmol/1 d'adrénaline.
  - Un taux élevé d'AD plasmatique associé à un taux normal de NA est en faveur d'un phéochromocytome surrénalien peu étendu,
  - alors qu'une élévation de NA avec AD normale indique plutôt une tumeur extra-surrénalienne.

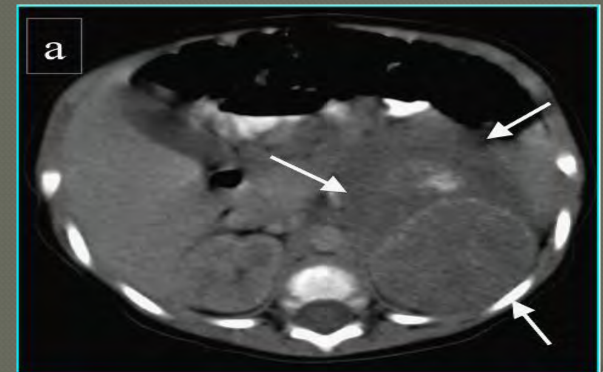
Stratégie diagnostique: d'abord les métanéphrines urinaires ou plasmatiques puis les catécholamines puis VMA

- **Le dosage des catécholamines (NA et A) libres urinaires détecte 80% des phéochromocytomes.**
- **Seul le dosage des derives methoxyles (NMN et MN) a une fiabilité voisine de 100%.**
- **Un resultat normal de metanephrines permet d'exclure un pheochromocytome**

Neuroblastomes

- Ce sont des tumeurs embryonnaires se développent à partir de cellules issues de la crête neurale donnant normalement naissance aux ganglions sympathiques et à la médullosurrénale.
- Ce sont des tumeurs malignes de l'enfant, apparaissant entre 3 mois et 5 ans.
- Le pronostic est sombre en l'absence de dépistage précoce
- Ils peuvent siéger à tous les niveaux de l'organisme.





Neuroblastomes

Les métabolites les plus importants à doser sont la dopamine, la nor-adrénaline, l'adrénaline, les métanéphrines, HVA"et VMA.

- Dans les **neuroblastomes:** c'est la Dopamine qui augmente souvent massivement.
- Dans la plupart des cas le dosage de DopamineA, HVA,VMA suffit pour confirmer un neuroblastome : Cependant, leur normalité n'écarte pas un diagnostic de neuroblastome : **10% des neuroblastomes sont "non sécrétants.**
- Dosage du Neuron Specific Enolase (NSE) plasmatique : son augmentation est évocatrice mais non spécifique du neuroblastome.

Stratégie diagnostique: d'abord la dopamine urinaire ou plasmatique puis le VMA et l'HVA urinaires

Neuroblastomes
facteurs de mauvais pronostic :

Elevation de :
Ferritine , NSE (neuron-specific enolase)
et LDH
A noter que le taux de catecholamines ne constitue pas un facteur pronostic

	Phéochromocytome	Neuroblastome
Fréquence	rare(0,5% des HTA)	1 /10000 naissances
Malin/bénin	90% bénins	malin
Localisation	90% médulosurrénales 10% autres	1/3 médulosurrénales 1/3 voies Σ abdominales 1/3 thorax, cou
Age de survenue	adulte de 20-50 ans	1ère enfance
Clinique	hypertension artérielle : -70% permanente -30% intermittente(« crises »)	peu spécifique
Physiopathologie	sécrétion de catécholamines actives , métabolisées préfé-rentiellement par la la COMT	absence de PNMT, d'où production surtout de dopamine et d'HVA

Prélèvements

- Sang et urines
- Arrêt de toute médication (surtout alpha méthyldopa) 2 à 3 jours avant
- Eviter des aliments comme les bananes, le café et les produits laitiers aromatisés à la vanille
- Urines de 24 heures sur acide pour éviter la dégradation des catécholamines et des catabolites
- Sang sur EDTA ou héparine + un réducteur comme le métabisulfite de Na. Le sujet doit être à jeun et au repos

Stabilité des prélèvements:

-Les catécholamines plasmatiques restent stables entre 3 et 5 heures après le prélèvement recueilli sur héparine à + 4°C.

-La congélation à -20°C permet de garder les catécholamines stables dans le plasma ou dans l'urine pdant au moins 3 semaines.

Dosages sanguins

- Catécholamines: Adrénaline, Noradrénaline et Dopamine
- Métanéphrines: Métadrénaline et Normétadrénaline
- Nécessité de méthodes sensibles et spécifiques: HPLC avec détection électrochimique

Dosages urinaires (Les plus utilisés)

- Catécholamines: Adrénaline, Noradrénaline et Dopamine
- Métanéphrines: Métadrénaline et Normétadrénaline
- VMA et HVA

- L'HPLC avec détection électrochimique est la méthode de référence qui permet de doser toutes les molécules

Valeurs usuelles dans le sang chez l'adulte

Catécholamines:

– Adrénaline: < 300 ng/litre

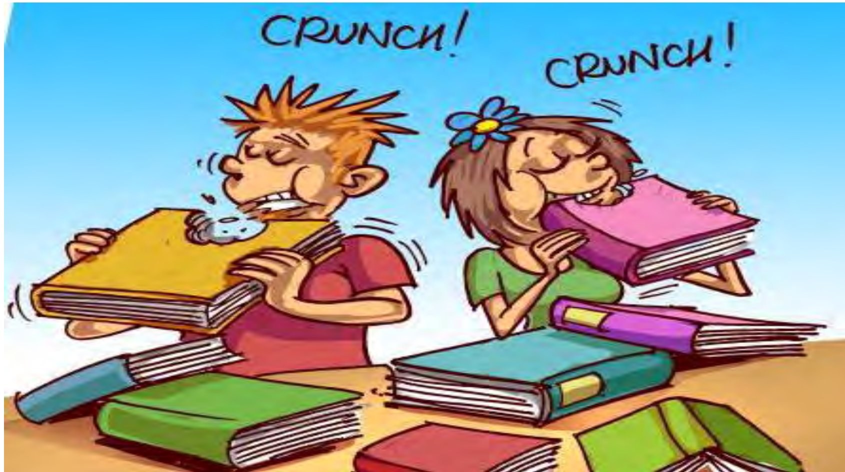
– Noradrénaline: < 800 ng/litre

– Dopamine: < 200 ng/litre

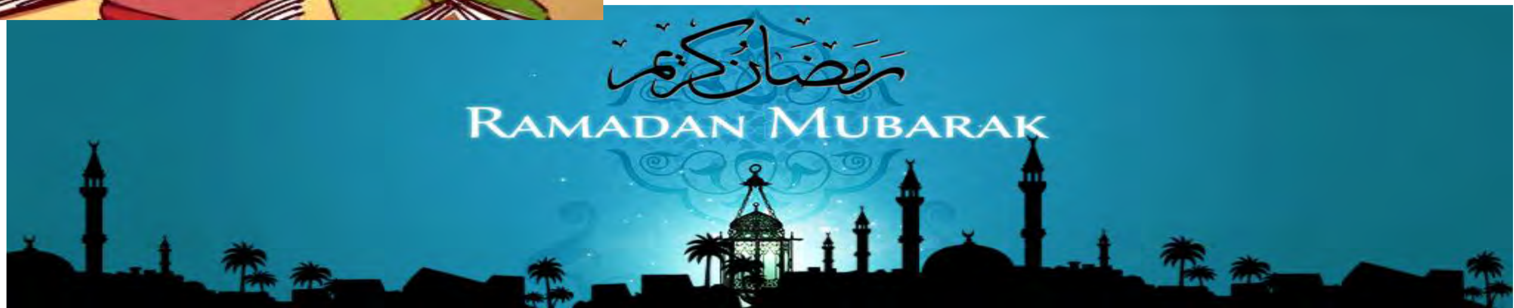
Valeurs usuelles dans l'urine chez l'adulte

- Catécholamines:
  - Adrénaline: < 40 µg/24 heures
  - Noradrénaline: < 80 µg/24 heures
  - Dopamine: 150 à 450 µg/24 heures
- Métanéphrines:
  - Métadrénaline: 100 à 400 µg/24 heures
  - Normétadrénaline: 150 à 450 µg/24 heures
- VMA: 2 à 6 mg/24 heures
- HVA: 2,5 à 8,5 mg/24 heures

Chez l'enfant on étudie surtout le VMA et l'HVA et les résultats sont exprimés par rapport à la créatinine urinaire et en fonction de l'âge


CRUNCH!
CRUNCH!

Bon Courage


رمضان كريم
RAMADAN MUBARAK


« Être en vacances
c'est n'avoir rien à faire
et avoir toute la journée
pour le faire. » Robert Orben


29
MAI
Fête des
Mères
fotolia


La fête des mères... le lendemain!
On t'aime
maman
aro | 2001

MERCI MAMAN !!!!